



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07K 5/075, 1/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/58554</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月18日(18.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02200</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月26日(26.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/125992 1998年5月8日(08.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)[JP/JP] 〒104-8315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岸下明弘(KISHISHITA, Akihiro)[JP/JP] 長嶋一孝(NAGASHIMA, Kazutaka)[JP/JP] 石田寛敏(ISHIDA, Hirotoshi)[JP/JP] 永井 武(NAGAI, Takeshi)[JP/JP] 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 BR, CA, CN, HU, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NOVEL ASPARTAME DERIVATIVE CRYSTAL AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造方法</p> <p>(57) Abstract A process for producing crystals of a methyl ester of N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-phenylalanine which comprises precipitating the ester from an aqueous solution thereof at a crystallization temperature of 25 °C or lower, further cooling the solution if desired, subsequently separating the precipitated crystals (B-form crystals) by solid-liquid separation, and then drying the crystals. The thus-dried crystals are novel crystals (D-form crystals) of the ester which have an excellent rate of dissolution. These crystals, when examined by X-ray powder diffractometry, have characteristic X-ray diffraction peaks at least at diffraction angles of 5.4°, 8.4°, 18.8°, and 17.6° (2θ, CuKα line).</p>		

N - [N - (3, 3 - ジメチルブチル) - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニンメチルエステルの水性溶液から該エステルを析出させるにあたり、起晶温度を25℃以下とし、必要によりまたは所望により更に冷却した後に、析出結晶（B型結晶）を固液分離して乾燥する。このようにして乾燥処理した結晶は、溶解速度の優れた、前記エステルの新規な結晶（D型結晶）であって、この結晶は粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも5.4°、8.4°、18.8°及び17.6°の回折角度（2 θ 、CuK α 線）において回折X線の特有のピークを示す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造方法

(技術分野)

本発明は、高甘味度甘味物質 $N - [N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - L - \alpha - \text{アスパルチル}] - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$ の溶解性が改善された新規な結晶及びその製造方法に関する。因みに、 $L - \alpha - \text{アスパルチル} - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$ (APM) は、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種で APM または アスパルテーム と略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APM または アスパルテーム の誘導体と考えることができ、そこで以下、これを、 $N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - \text{APM}$ と略記する。

(背景技術)

$N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - \text{APM}$ は、甘味効力が、重量比でアスパルテームの少なくとも 50 倍であり、シュクロース (食卓砂糖) の約 10,000 倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるよう方法によって調製されなければならない。更に、このような方法は、工業規模で使用可能とするために、再現性があり比較的低いコストであるように確立されていなければならない。

既に知られている $N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - \text{APM}$ の結晶構

造は、WO 95 / 3 0 6 8 9 に I R スペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1 水和物であり、粉末 X 線回折法で測定した場合に、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度 (2θ 、Cu K α 線) において回折 X 線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶を A 型結晶と称することにした。

しかしながら、上記の A 型結晶は、水に対する溶解速度が遅く、製品品質の面から商業上、工業上問題となっていた。

このような従来技術の背景下に、本発明の課題は、溶解性の改善された、高甘味度甘味料である N - (3, 3 - ジメチルブチル) - APM の新規な結晶を提供することである。

(発明の開示)

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、N - (3, 3 - ジメチルブチル) - APM を含有する水性溶液を晶析する際、結晶が析出を開始する温度 (起晶温度) をコントロールし、更にこのようにして析出した結晶を固液分離及び乾燥することにより、溶解性の改善された N - (3, 3 - ジメチルブチル) - APM の新規な結晶が得られることを見だし、このような知見に基づいて本発明を完成するに至った。因みに、この新規な結晶は、D 型結晶と称することにする。

すなわち、本発明は、Cu K α 線を用いる粉末 X 線回折法で測定した場合に、A 型結晶とは異なる回折角度において、すなわち、少なくとも 5.4° 、 8.4° 、 18.8° 及び 17.6° の回折角度 (2θ 、Cu K α の線) において回折 X 線の特有のピークを示すことを特徴とする N - (3, 3 - ジメチルブチル) - APM の新規な結晶 (D 型結晶) 並びにそのような結晶の製造方法に関するものである。

本発明のD型結晶を取得するには、例えば、以下の手順で行うことができる。すなわち、例えば、N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの水溶液を晶析処理に付するに際し、起晶温度を25℃以下に、好ましくは20℃以下に、より好ましくは10℃以下にコントロールし、更に析出結晶を固液分離及び乾燥することにより目的のD型結晶を得ることができる。

N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの製造方法は各種の合成法など種々のものが知られているが、本発明の結晶はN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMそのものの製造方法の如何に依らずに得られることは言うまでもない。

N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの晶析溶媒としては、水性溶媒（水単独又は水とエチルアルコール、メチルアルコール、アセトニトリル等の有機溶剤とを任意に混合したもの）を用いることができるが、好ましくは水である。

起晶点（起晶温度）をコントロールするには、当業者であれば、晶析開始前のN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの濃度、冷却速度、攪拌速度等をコントロールすることにより極めて容易に達成することができる。

結晶が析出した後に、より低い温度まで更に冷却、攪拌等を行うことにより、晶析収率を確保することができることは言うまでもない。

晶析により、析出した結晶を固液分離する。ここに得られる湿結晶は、粉末X線回折法における回折角度（ 2θ , CuK α 線）の少なくとも5.1°、21.1°、21.3°および8.3°において特徴的なピークを示す。便宜上、この結晶をB型結晶と称する。固液分離の方法としては、濾過や遠心分離等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

B型結晶は、これを単に乾燥することにより目的とするN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの結晶を製造することができる。

B型結晶を乾燥してD型結晶に変換するため乾燥装置には、特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥器、スプレードライヤー、マイクロドライヤー等を用いることができるが、好ましくは真空乾燥器である。

B型結晶を乾燥してD型結晶に変換する際の乾燥の程度は、好ましくは水分含量が3～6重量%になるまでである。

こうして得られた結晶はそのまま製品としてもよく、また、更に必要に応じてもしくは所望により造粒処理して粒度の大きい製品としても良い。この場合の造粒機にも、特別の制限はないが、圧扁造粒機が好ましい。

(発明を実施するための最良の形態)

以下、参考例および実施例により本発明を更に詳細に説明する。

参考例1：N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの調製

ガス状の水素を液体層へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌羽根を装備した反応器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを投入した。即ち、イオン交換水700ml、酢酸4.21ml、10%パラジウム炭素20g、メタノール1,300ml、アスパルテーム56g、および3,3-ジメチルブチルアルデヒド25mlである。

反応器を窒素ガス気流で充填した後、反応混合物を流速200ml/分で室温において水素化した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で生成物を分析することによりモニターした。6時間の水素化反応の後、この反応を窒素ガス気流で反応器を満たし、触媒を微細孔フィルター(0.45μm)で濾

過することにより停止した。

得られた濾過液（1, 494 g）を分析した結果、収率は81%であった。続いてこの濾過液を281 gまで濃縮し、メタノールを除去し、10℃で一晩攪拌しながら結晶を析出させた。最終的に、87 gのN-（3, 3-ジメチルブチル）-APM白色湿結晶（収率77%）を、高純度（99%以上、HPLC）で得た。

参考例2：B型結晶の製造（その1）

参考例1において調製したN-（3, 3-ジメチルブチル）-APMの一部を使用して、N-（3, 3-ジメチルブチル）-APMの濃度が2.5重量%となるようにN-（3, 3-ジメチルブチル）-APM水溶液100 gを調製した（60℃で溶解）。次に、これを60℃から25℃まで5分間かけて攪拌しながら冷却した。液温が25℃に到達したところで白色結晶が起晶を開始した。液温を20℃まで冷却し、一晩熟成させた後に結晶を濾取した。

上記で得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図1に示す。

図から明らかなごとく、湿結晶は少なくとも5.1°、21.1°、21.3°及び8.3°に特徴的な回折ピークを示した。先に言及したように、この結晶は、B型結晶である。

実施例1：D型結晶の製造（その1）

上述の湿B型結晶を真空棚段乾燥器で50℃で水分含量が5重量%になるまで乾燥した。

この乾燥結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図2に示す。

図から明らかなごとく、乾燥結晶は少なくとも5.4°、8.4°、18.8°及び17.6°に特徴的な回折ピークを示した。先に言及し

たように、この結晶は、D型結晶である。

参考例 3 : B 型結晶の製造 (その 2)

参考例 1 において調製した N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM の一部を使用して、N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM の濃度が 2 重量% となるように N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM 水溶液 100 g を調製した (60℃ で溶解)。次に、これを 60℃ から 10℃ まで 5 分間かけて攪拌しながら冷却した。液温が 10℃ に到達したところで白色結晶が起晶を開始した。液温を 10℃ に保持し、一晩熟成させた後に結晶を濾取した。

上記で得られた湿結晶を CuK α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、B 型結晶であると同定された。

実施例 2 : D 型結晶の製造 (その 2)

上述の湿潤 B 型結晶を真空棚段乾燥器で 50℃ で水分含量が 5 重量% になるまで乾燥した。

この乾燥結晶を CuK α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、D 型結晶であると同定された。

参考例 4 : A 型結晶の製造

参考例 1 において調製した N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM を使用して、N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM の濃度が 3 重量% となるように N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM 水溶液 100 g を調製した (60℃ で溶解)。次に、これを 60℃ から 30℃ まで 5 分間かけて攪拌しながら冷却した。液温が 30℃ に到達したところで白色結晶が起晶を開始した。液温を 30℃ に保持し、一晩熟成させた後に結晶を濾取した。

(a) 上記で得られた湿結晶を CuK α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した。得られた粉末 X 線回折図を図 3 に示す。

図から明らかなごとく、この湿結晶は少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° に、A型結晶の特徴的な回折ピークを示した。

また、(b) この湿結晶を 50°C で真空棚段乾燥器にて乾燥を行い、水分5重量%の乾燥結晶を得た。この乾燥結晶を $\text{CuK}\alpha$ 線を用い、粉末X線回折法で測定した結果、やはりA型結晶であった。

更に、IRスペクトル(KBr)測定の結果、WO95/30689に記載の値と一致した。

検査例1：乾燥結晶の溶解速度測定

A型結晶(参考例4の(b))及びD型結晶(実施例1)の溶解速度を、以下に示す方法で測定した。すなわち、装置は富山産業株式会社製「DISSOLUTION TESTER (NTR-6100)」を使用した。A型結晶及びD型結晶各0.5gを 20°C に保たれた900mlのイオン交換水に投入し、攪拌回転数を100rpmとして結晶が完全に溶解するまでの時間を測定した。

その結果、A型結晶は約35分要したのに対し、D型結晶は僅か約5分で完全に溶解した。

以上から明らかなように、本発明のD型結晶は、A型結晶に比べ、溶解性が著しく改善された有用な結晶であることが判明した。

(図面の簡単な説明)

図1： B型結晶の粉末X線回折図である。

図2： D型結晶の粉末X線回折図である。

図3： A型結晶の粉末X線回折図である。

(産業上の利用の可能性)

高甘味度甘味料であるN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの溶解度が改善された新規な結晶を提供でき、卓上甘味料、飲料生産用甘味料その他の甘味料として使用可能である。

請求の範囲

1. 少なくとも 5.4° 、 8.4° 、 18.8° 及び 17.6° の回折角度 (2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とする N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規結晶。
2. N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの水性溶液から N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを析出させるにあたり、起晶温度を 25°C 以下とし、必要によりまたは所望により更に冷却した後に、析出結晶を固液分離して乾燥することを特徴とする請求項1に記載の新規結晶の製造方法。
3. 上記析出結晶の乾燥を水分含量が 3～6 重量%になるまで行なうことを特徴とする請求項2に記載の新規結晶の製造方法。

図 1

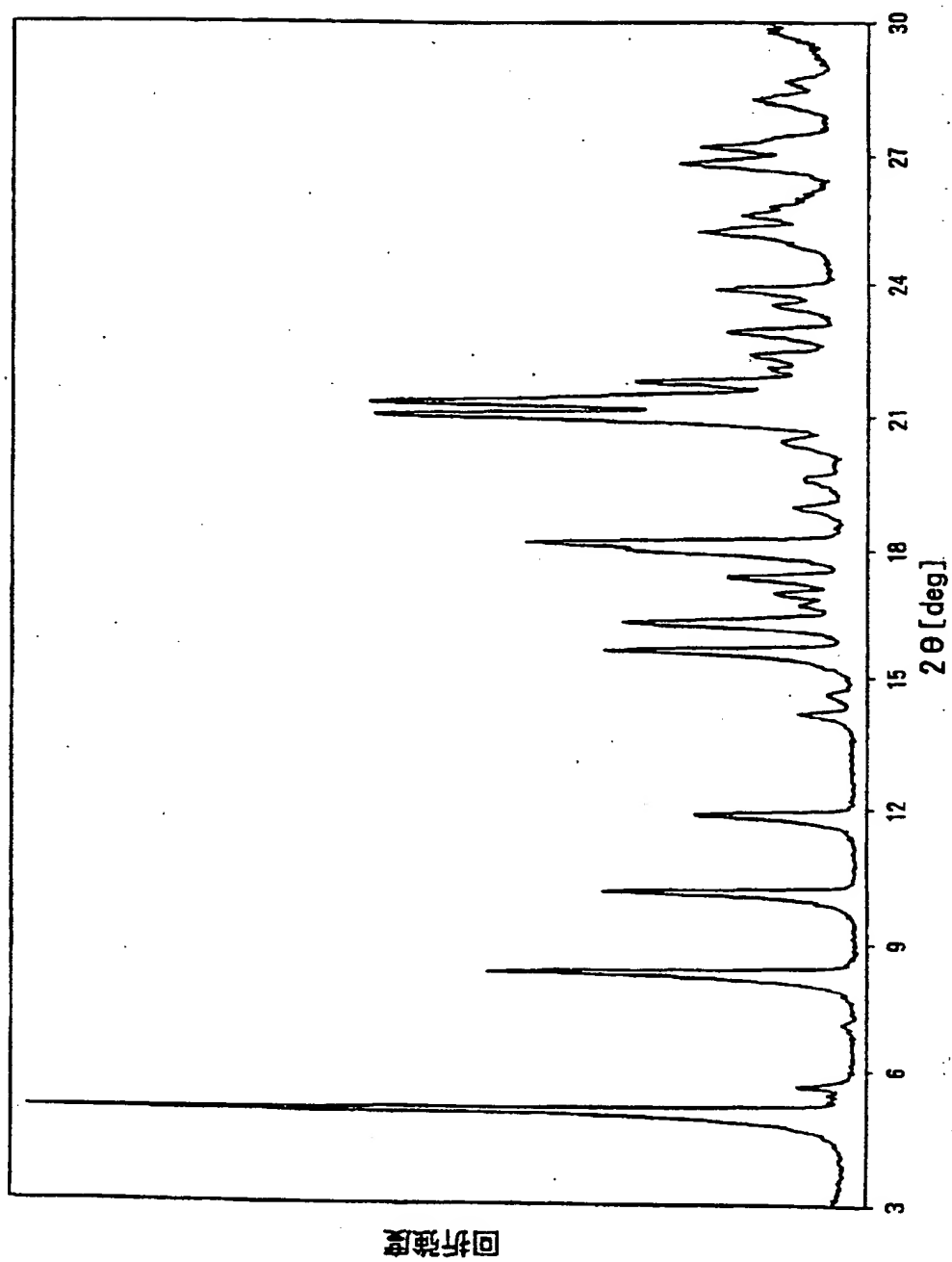


図 2

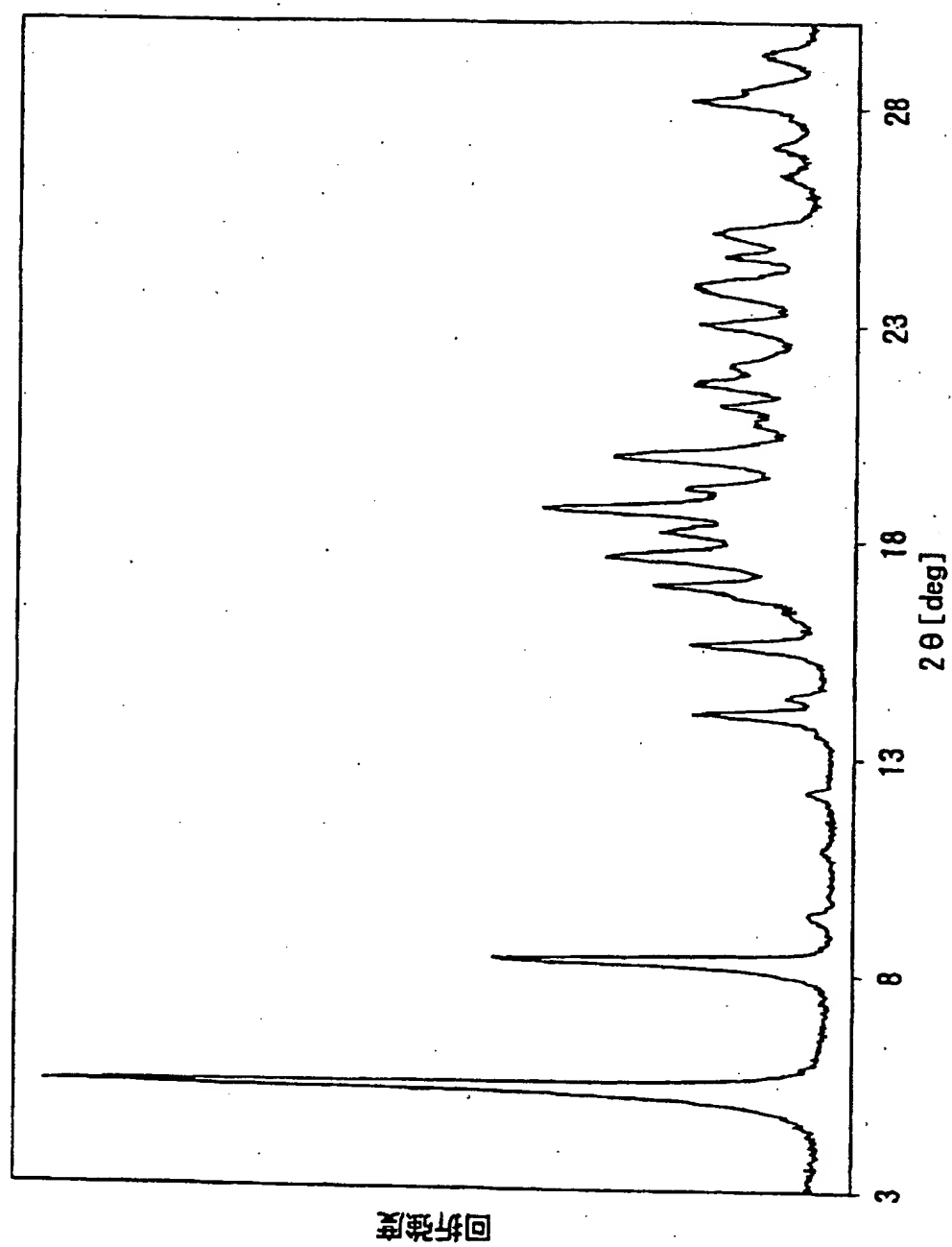
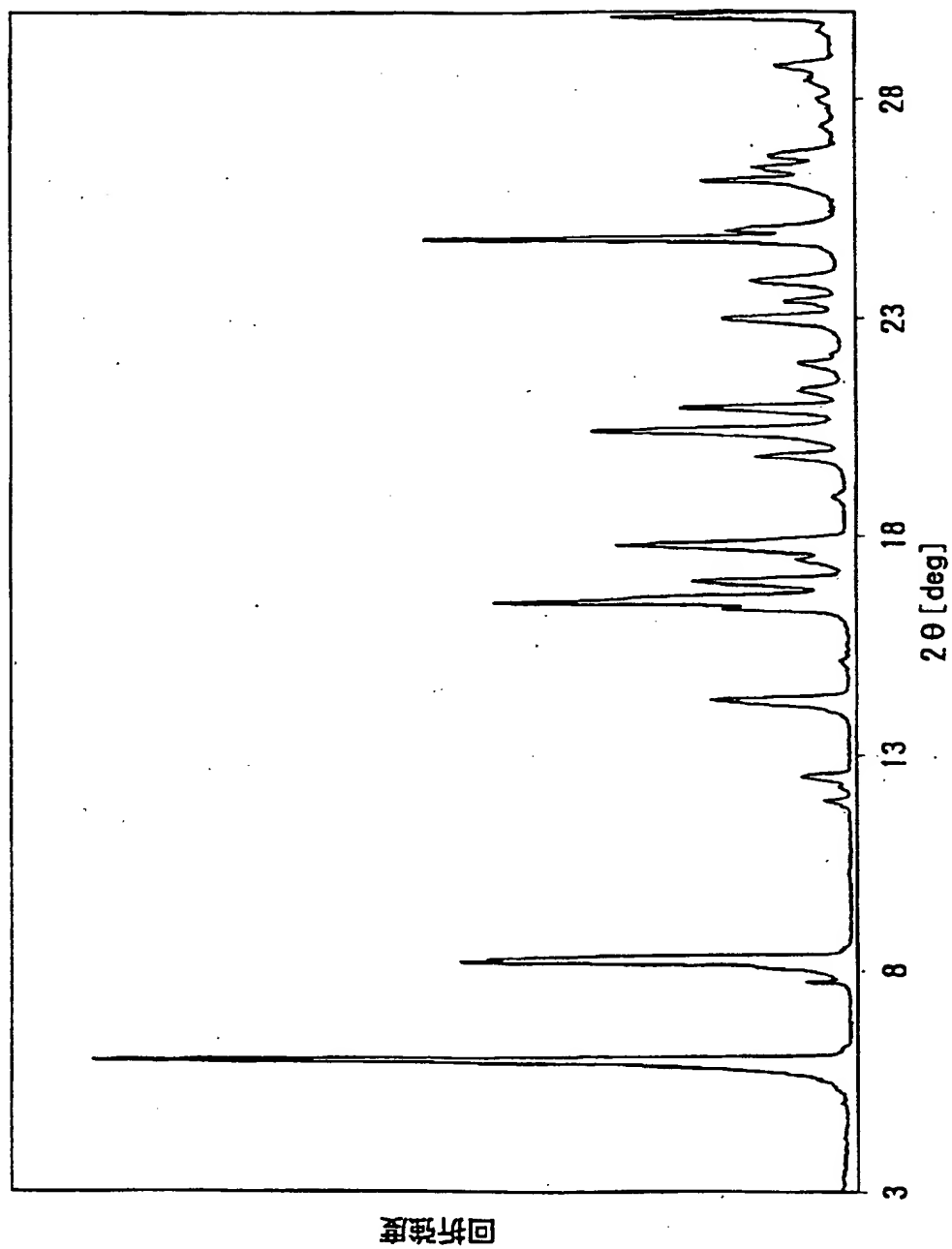


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.C1⁶ C07K5/075, C07K1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.C1⁶ C07K5/075, C07K1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 9-512809, A (Nofre Claude), 22 December, 1997 (22. 12. 97), Claims & WO, 95/30689, A1 & EP, 758346, A1	1-3
A	JP, 4-346769, A (Ajinomoto Co., Inc.), 2 December, 1992 (02. 12. 92), Claims ; Examples & EP, 514937, A1 & US, 5473097, A	1-3
A	JP, 2-243699, A (Ajinomoto Co., Inc.), 27 September, 1990 (27. 09. 90), Claims ; Examples & EP, 362706, A1 & US, 5543554, A	1-3
A	JP, 3-27398, A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 5 February, 1991 (05. 02. 91), Claims ; Examples & EP, 405273, A1	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
7 July, 1999 (07. 07. 99)

Date of mailing of the international search report
21 July, 1999 (21. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/02200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-106899, A (Tosoh Corp.), 7 May, 1991 (07. 05. 91), Claims ; Examples (Family: none)	1-3
A	JP, 5-286994, A (Tosoh Corp.), 2 November, 1993 (02. 11. 93), Claims & US, 5347035, A	1-3

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02200

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075, C07K 1/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075, C07K 1/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(DIALOG), WPI(DIALOG), CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 9-512809, A (ノーフル クロード) 22. 12月. 1997 (22. 12. 97) 特許請求の範囲 & WO, 95/30689, A1 & EP, 758346, A1	1-3
A	JP, 4-346769, A (味の素株式会社) 2. 12月. 1992 (02. 12. 92) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 514937, A1 & US, 5473097, A	1-3
A	JP, 2-243699, A (味の素株式会社) 27. 9月. 1990 (27. 09. 90) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 362706, A1 & US, 5543554, A	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 07. 99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 みどり

4 N

9152

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP. 3-27398, A (三井東圧株式会社) 5. 2月. 1991 (05. 02. 91) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 405273, A1	1-3
A	JP. 3-106899, A (東ソー株式会社) 7. 5月. 1991 (07. 05. 91) 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-3
A	JP. 5-286994, A (東ソー株式会社) 2. 11月. 1993 (02. 11. 93) 特許請求の範囲 & US, 5347035, A	1-3